

臨床現場における情報創出の取り組み

国立成育医療研究センター薬剤部
齊藤順平



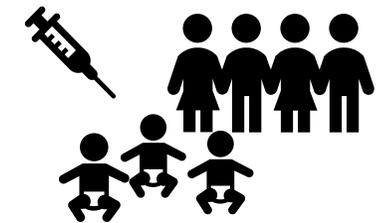
日常診療情報



M & S

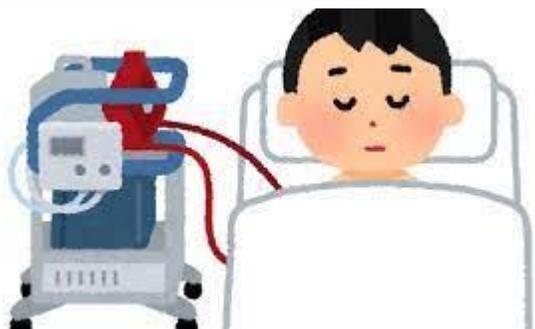


承認情報／医薬品情報等

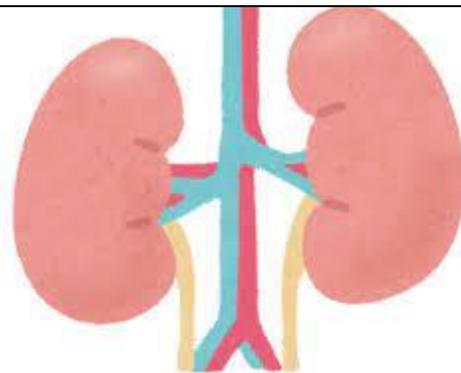


小児の薬物動態変化：発達、成熟による変化＋疾患等による変化

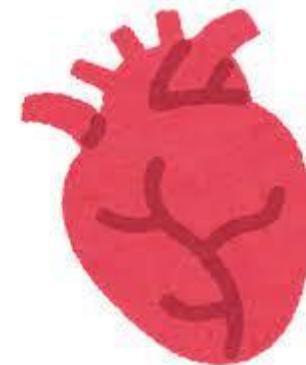
体外循環装置の使用



過大腎クリアランス／炎症／大量輸液



心拍出量の低下
肺機能の低下



肥満・痩せ



低出生体重・早産児



(先天性) 消化器疾患



重症・術後早期

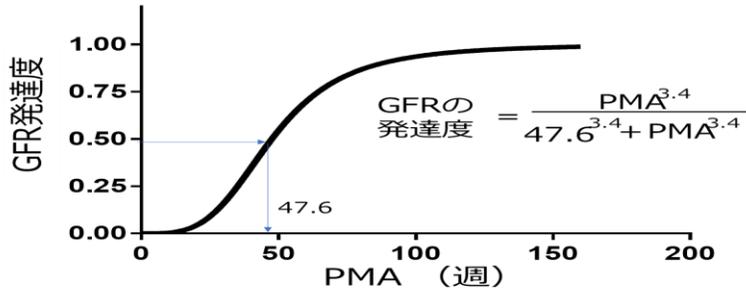


臨床試験で検討されていない疾患・病態集団
→通常、薬物動態に関する情報がない

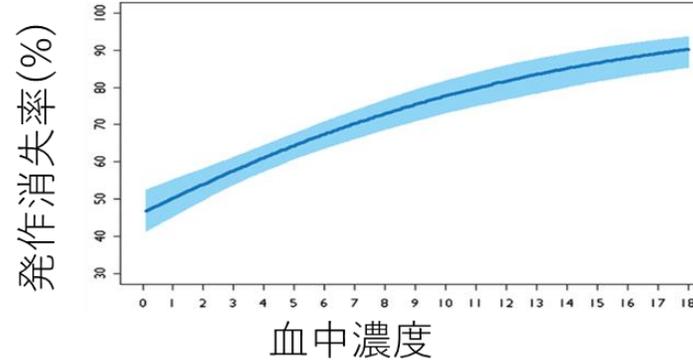
臨床現場・アカデミアで行う小児薬物療法の **Model Informed Precision Dosing**

発達・成熟・病態変化による薬物動態・薬力学的作用の変化を定量的に理解し、適切な薬物療法の確立・実践を目指す

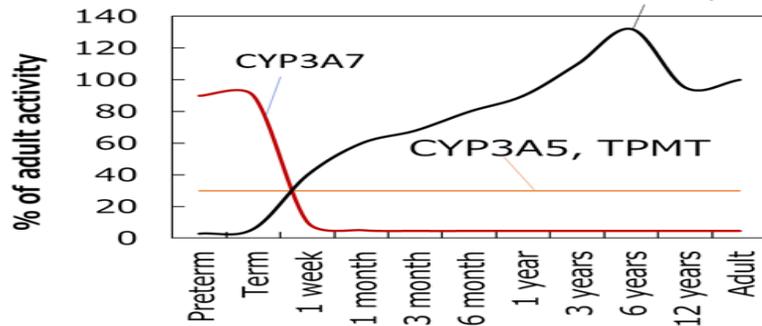
排泄機能の発達



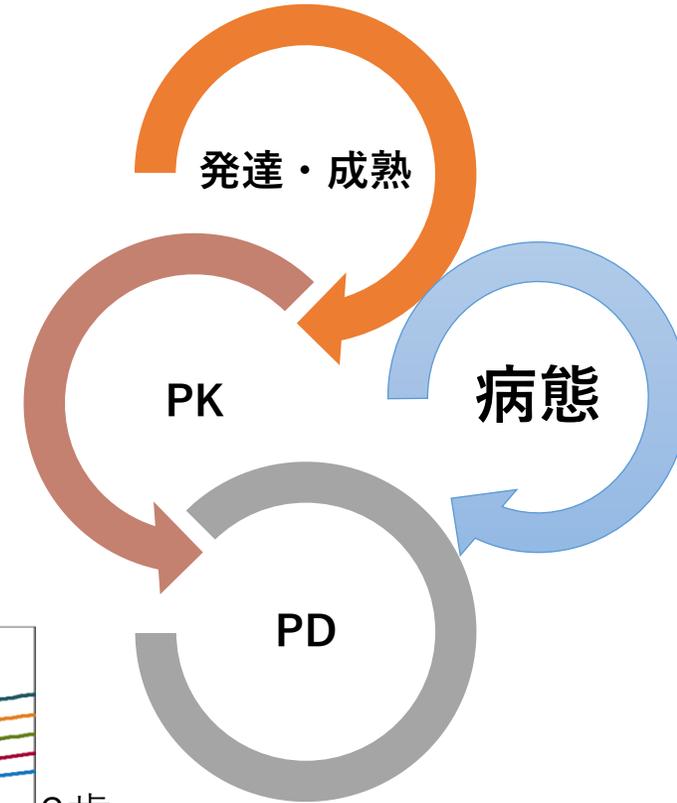
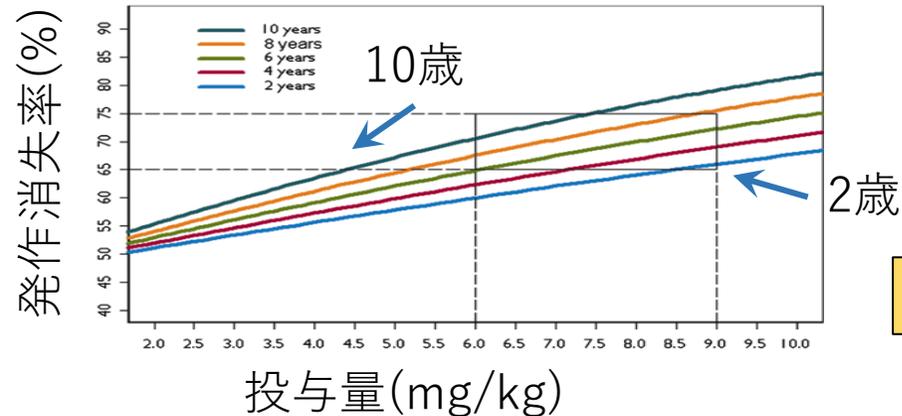
血中濃度と効果の関連解析



代謝能の成熟



効果に必要な投与量の検証



剤形・併用薬・臓器機能

生理学的速度論モデル

モデリングによる薬物血中濃度の予測

M & S利活用で目指すところ

臨床現場 (MIPD)

- ・用法・用量設定
- ・発達／病態／併用薬の影響

→特殊集団における最適化

→承認情報等への反映による
均質な医療の提供

医薬品開発(MIDD)

- ・試験デザイン
- ・自然歴との比較
- ・曝露反応解析
- ・病態モデル解析
モデルに基づくメタ解析

→定量的意思決定・開発の効率化

産学連携と臨床情報の活用

臨床現場 (MIPD)

- ・用法・用量設定
- ・発達／病態／併用薬の影響

→特殊集団における最適化

→承認情報等への反映による均質な医療の提供

アカデミア(MIPDとMIDD)

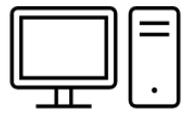
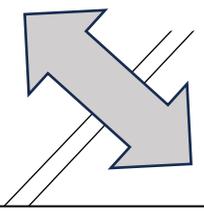
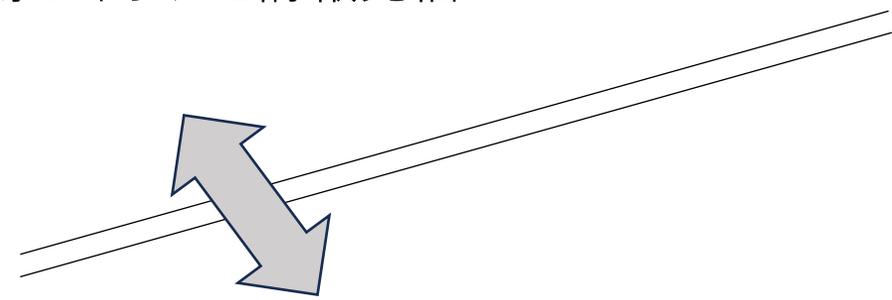
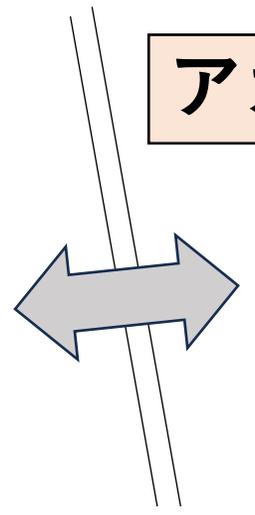
臨床薬理的探究
M&Sにかかる技術開発
個別化医療に向けた情報発信

医薬品開発(MIDD)

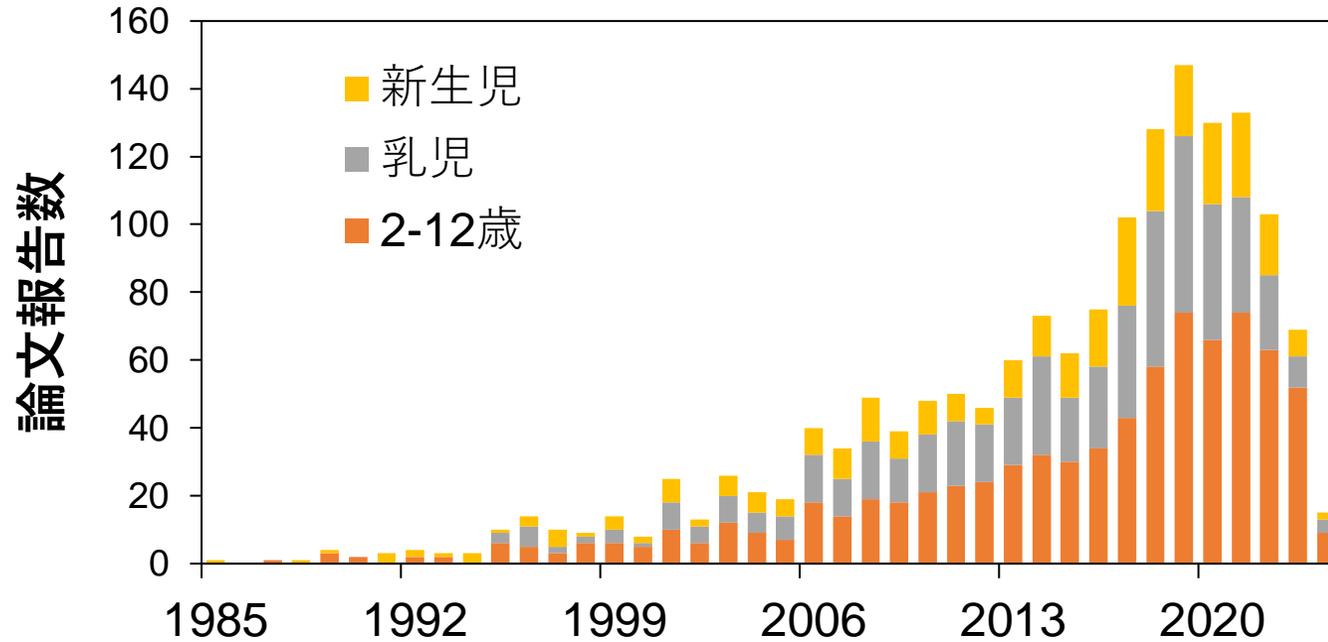
- ・試験デザイン
- ・自然歴との比較
- ・曝露反応解析
- ・病態モデル解析
モデルに基づくメタ解析

臨床情報を活用した協業による効率的な情報創出
医薬品情報への反映

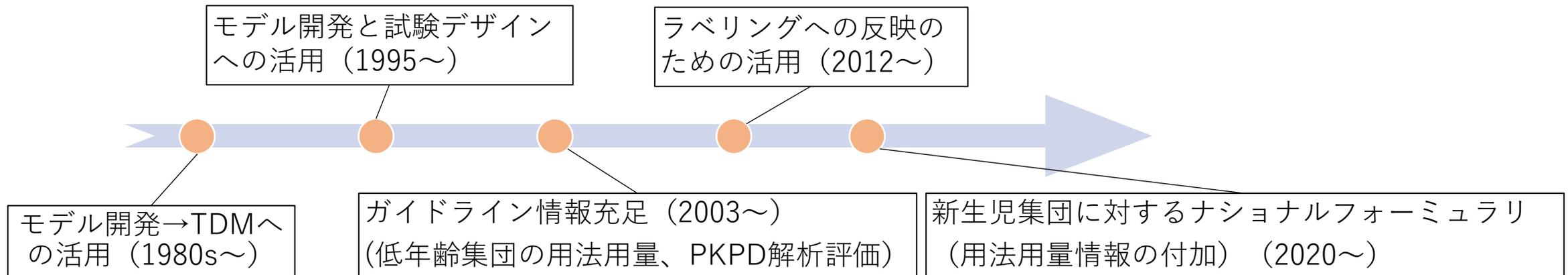
→臨床現場に有用な情報の創出
企業が行うM&Sの妥当性検証



診療情報を用いた小児PPK, PBPKモデル開発／情報発信の現状（MIPD）



- 1) Freriksen JJM, et al. Paediatr Drugs. 2022.
- 2) Favié LMA, et al. Br J Clin Pharmacol. 2020.
- 3) Abacavir nepnatal dosage, Lexi-Drugs Multinational, 2024
- 4) Thomson AH, et al. J Antimicrob Chemother. 2009.
- 5) Hartman SJF, et al. Front Pharmacol. 2020.
- 6) de Hoop-Sommen MA, et al. Neonatology. 2023;120:196-207.
- 7) Healy P, et al. Pharmacol Res Perspect. 2023;11:e011138.



日常診療情報活用の現状(アカデミアからの発信例)

米国Pediatric Trial Network で日常診療情報より付与された情報 (スパースサンプリングを含む) ¹⁾

安全性	用量	薬物動態
メロペネム (N)	クリンダマイシン (2-18)	アンピシリン (I)
アンピシリン (I)	レベチラセタム (2-18)	ドキシサイクリン (2-18)
アシクロビル (I)	試験デザイン	クリンダマイシン (2-18)
カフェイン (N)	メロペネム (N)	SMX-TMP (1-20)
クリンダマイシン (I)	有効性・ER解析	ジアゼパム (0.2-18)
ジアゼパム (0.2-18)	カフェイン (N)	リファンピシン (I)
リファンピシン (I)	ジアゼパム (0.2-18)	レベチラセタム (2-18)
フルコナゾール (ELBW)		

米国Pediatric Trial Networkで
合計20薬剤、うち「用法用量」
「薬物動態」情報提示は9薬剤

()は年齢. N, neonates; I, Infants; ELBW, extremely low birth weight

対象

臨床試験で症例数の少なかった新生児、若年小児、肥満児

ガイドライン等には示されているが妥当性は検証されていないものを含む

活用例

有効性、安全性、薬物動態情報の追加、試験デザインへの利用

1) Accomplishments –BPCA/NICHD Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (nih.gov)

アカデミアと連携したM&S活用の先行事例（Pediatric Trial Network）

AED01 study; Levetiracetam PK in Obese Children



NEWS

PTN Research Informs Levetiracetam Label Change

Posted on [September 11, 2023](#) by [Kayla Korzekwinski](#)



A pharmacokinetic (PK) study by the Pediatric Trials Network (PTN) has contributed to a recent label change for levetiracetam, an anti-epileptic drug. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) updated the dosage information for levetiracetam based on the PTN studies [Pharmacokinetics of Anti-epileptic Drugs in Obese Children \(AED01\)](#) and [Pharmacokinetics of Understudied Drugs Administered to Children per Standard of Care \(POP01\)](#).

日常診療情報を用いた
前向き薬物動態・安全性試験
(10施設)

※薬剤用量選択・PKスパースサンプリングを日常診療に準じて実施

薬物動態解析
曝露反応解析

添付文書情報の改訂

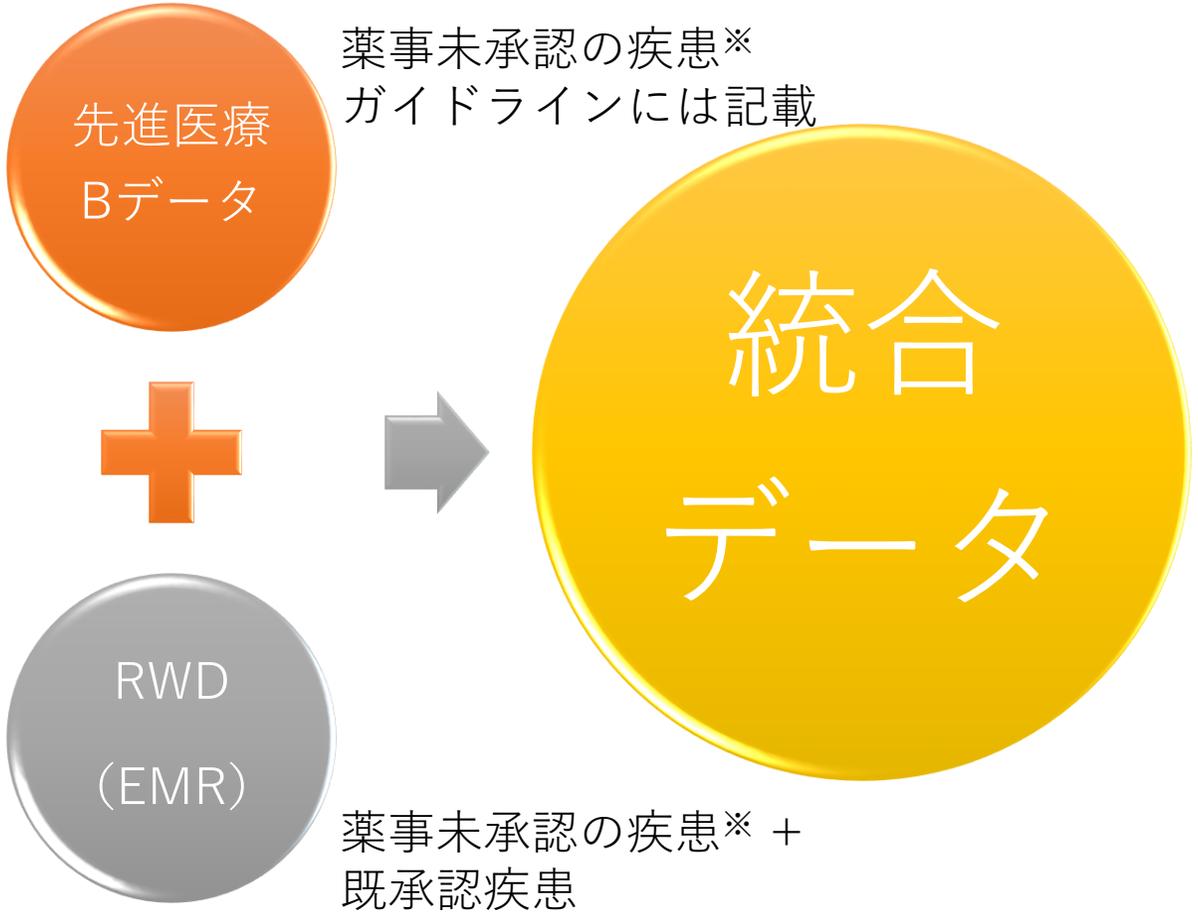
**レベチラセタム以外にも、
15施設で36薬剤について検討**

<https://pediatrictrials.org/ptn-studies/>

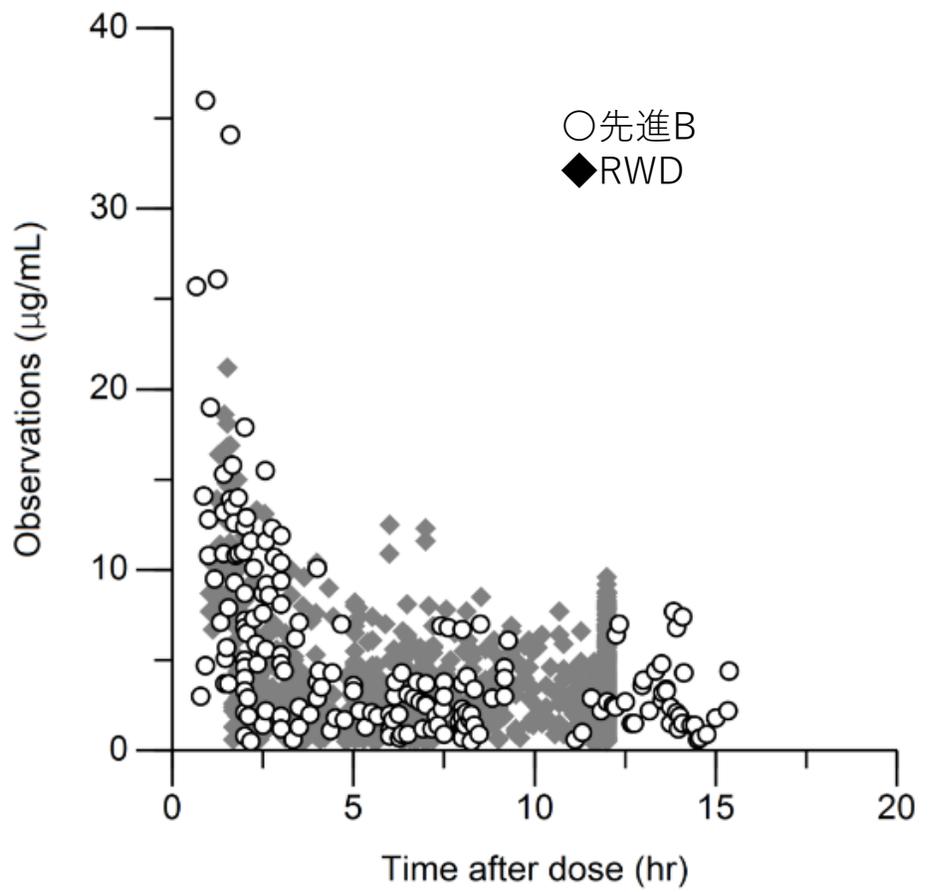
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587065/>

日常診療情報を活用した新たな情報創出(1)

製薬企業と協業したPKデータの創出



- 異なる疾患背景患児のPK比較
- PK影響因子の探索



RWD, real-world data; EMR, electric medical records

※2022年3月より社会保険診療報酬支払基金審査上は認められている (薬理作用が同等)

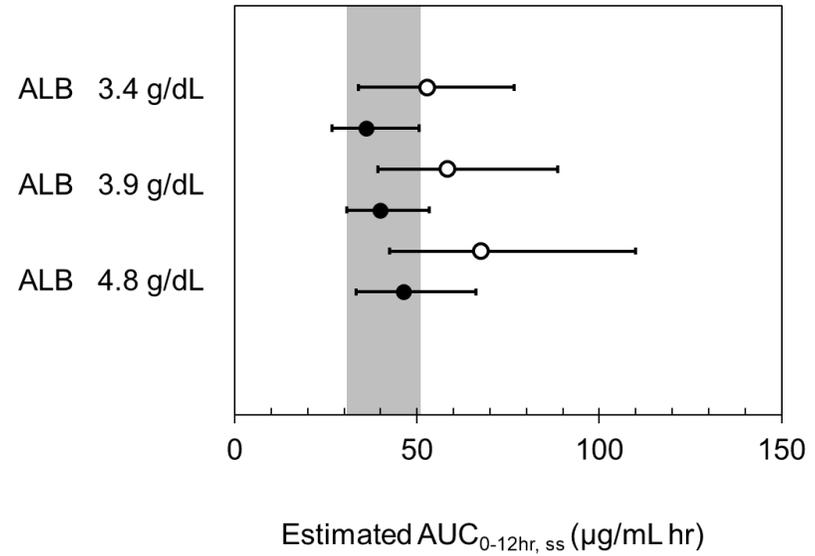
日常診療情報を活用した新たな情報創出(1)

製薬企業と協業したPKデータの創出

<結果>

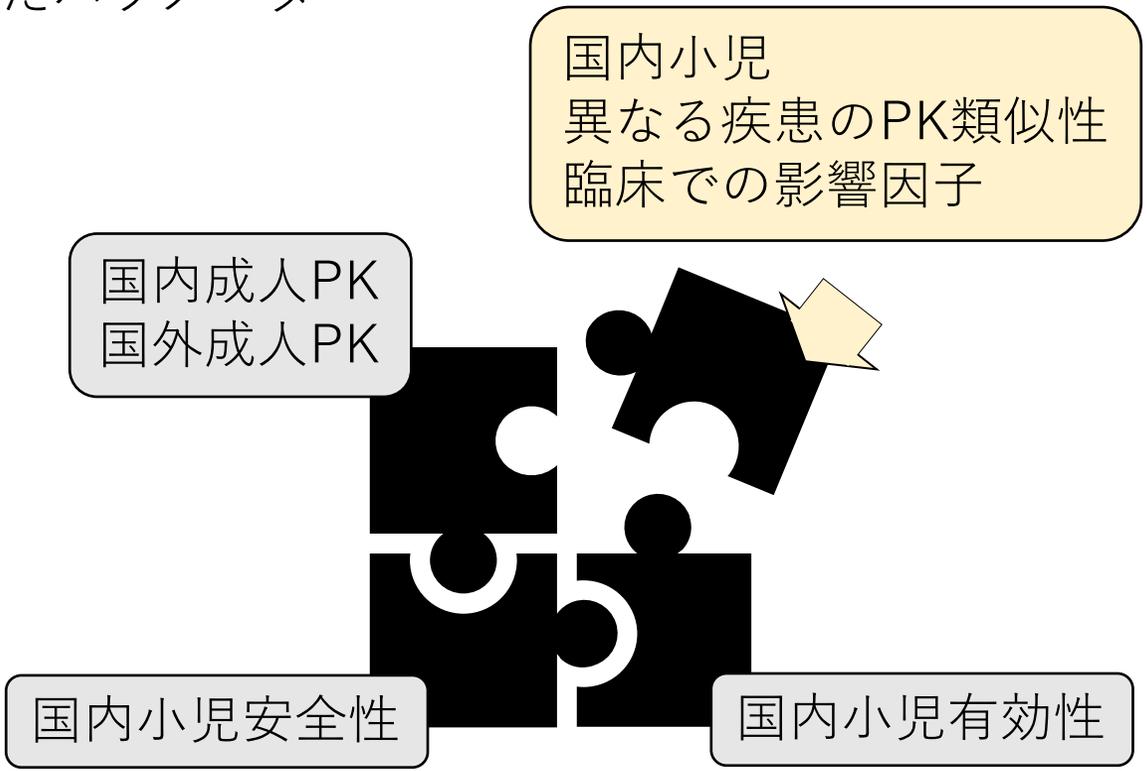
- 「先進医療B」におけるPK試験では検討できなかったパラメータの推定、影響因子の検討
- 疾患、患者背景、併用薬、剤形**がPKに影響

<解析結果例>



<結果の利活用可能性 (議論中)>

- ガイドライン：PK情報に関する参考資料
- 未承認疾患が承認された際の添文（特定の背景を有する患者、薬物動態）、IF（薬物動態）への反映



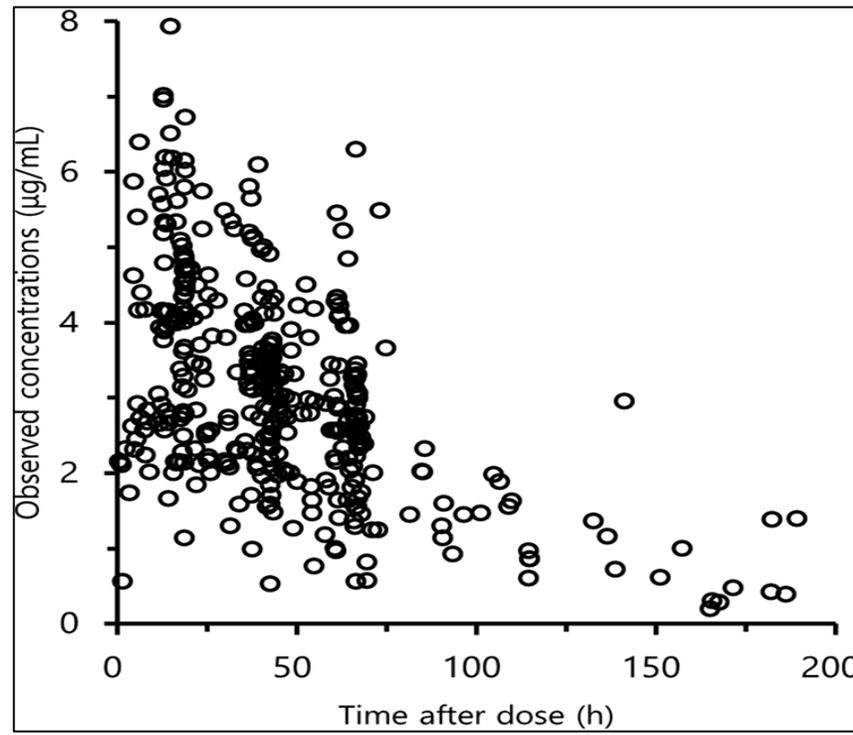
※（成人・小児）薬事未承認疾患に対して

日常診療情報を活用した新たな情報創出(2)

臨床研究情報の活用

早産児に対する
ホスフルコナゾール
RWD (EMR)

薬事承認の疾患
深在性真菌症ガイドライン
・フルコナゾールの推奨投与量のみ
・国外データ参照
・投与量：生後日数別のみ
小児に対する臨床試験なし



< 患児背景 >

症例数 (男児)	18 (11)	
出生後日数 (範囲、投与開始前～後)	0 (0-0)～5.4 (6-35)	
在胎週数 (範囲)	23.2 (23.1-26.4)	
受胎後週数 (範囲)	28.5 (26.3-31.7)	
出生時体重 (g)	748 (521-866)	中央値 (範囲)

日常診療情報を活用した新たな情報創出(2)

臨床研究情報の活用

早産児に対する
ホスフルコナゾール
RWD (EMR)

薬事承認の疾患
深在性真菌症ガイドライン
・フルコナゾールの推奨投与量のみ
・国外データ参照
・投与量：生後日数別のみ
小児に対する臨床試験なし

<活用方法>
開発企業の臨床試験デザインへの利用
ガイドライン実装に資する情報としての使用
IF「薬物動態」への参考情報としての記載

<M&Sによる推奨投与量>

血清クレアチニン (mg/dL)	3 mg/kg投与におけるPMA別投与間隔		
	≤28	29-36	≥37
<0.5	q72h	q48h	q48h
0.5-1.0	q72h	q72h	q48h
1.1-1.5	q72h	q72h	q48h
>1.5	q72h	q72h	q72h

RWD, real-world data; EMR, electric medical records

Tanzawa A, et al. Microbiol Spectr. 2022;10(2):e0195221.

臨床研究情報を活用した添付文書改訂



NEWS

PTN Research Informs Fluconazole Label Change

Posted on [February 16, 2024](#) by Meagan.daly@duke.edu



※2024年2月
日常診療中の臨床研究で実施された
研究の情報をもとに改訂
(添付文書、Red Book)

Data from multiple Pediatric Trials Network (PTN) studies contributed to a recent U.S. Food and Drug Administration (FDA) label change for fluconazole. The data that informed the label update, which is extensive, came from the following studies:

- | | 臨床研究実施時期 |
|---|----------|
| 1. Fluconazole Prophylaxis for the Prevention of Candidiasis in Infants < 750 Grams Birth Weight | 2014 |
| 2. Pharmacokinetics of a Fluconazole Loading Dose in Infants and Toddlers | 2011 |
| 3. Safety and Pharmacokinetics of Fluconazole in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) | 2012 |
| 4. A Multicenter, Open Label Pharmacokinetics Study of Fluconazole in Infants | 2008 |

日常診療情報を活用した新たな情報創出(3)

4歳未満の
小児てんかんに対する
ラコサミド
RWD (EMR)

<本邦添付文書／インタビューフォーム>

- 4歳以上の小児(部分発作および強直間代発作での併用)
- 成人と小児(4歳～)の国際共同治験(日本人小児46例)
- 国際共同治験：成人PPKと小児PPK解析でPK類似性確認
→曝露マッチングによる用量設定
- 「9.7 小児等 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳未満の幼児に対する臨床試験は実施していない」
- PPK解析は6ヶ月齢～のパラメータを表示

日常診療情報を活用した新たな情報創出(3)

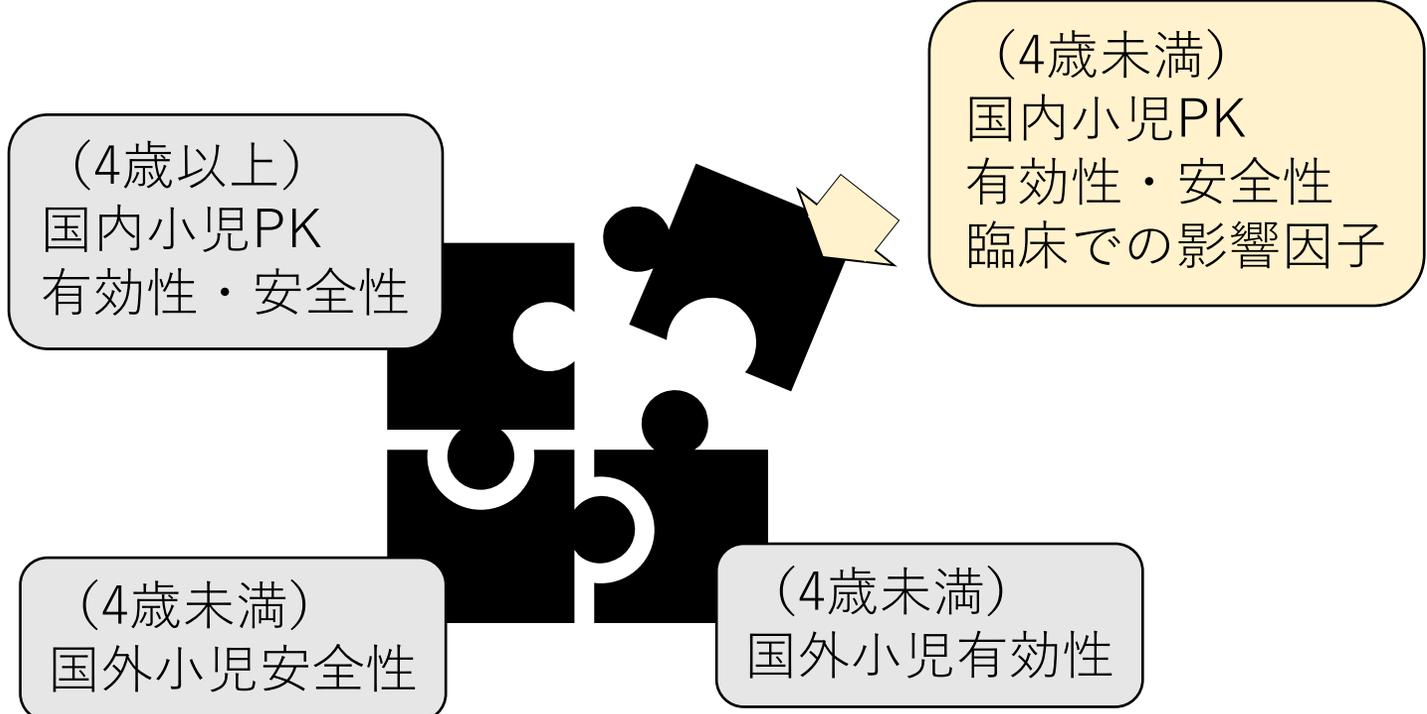
4歳未満の
小児てんかんに対する
ラコサミド
RWD (EMR)

< 臨床的課題 >

- 日本人4歳未満のPK、有効性、安全性
- 肝機能低下症例での用量調節

< FDA (2023年10月改訂) >

- 適応：1ヶ月齢～（部分発作）
- 安全性：臨床試験（103例）と 診療情報データ（686例） 提示
- PK情報：臨床試験のスパースPKサンプリングのM&S（計11試験）



日常診療情報を活用した新たな情報創出(3)

4歳未満の
小児てんかんに対する
ラコサミド
RWD (EMR)

<日本人小児を対象とした検討>

- 51例 (2~19歳) のTDMに関する後方視的検討¹⁾
- 88例 (1~16歳) の有効性・安全性に関する検討²⁾
- 99例 (うち4歳未満8例) の有効性³⁾

<成育医療研究センターの情報：2017-2023>

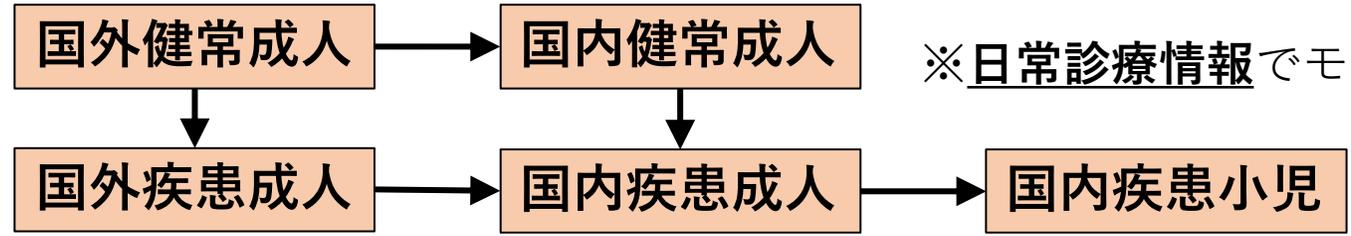
年齢区分	注射 (n=25)	内服 (n=283)
	症例数 (%)	症例数 (%)
<1	5 (20%)	10 (4%)
1-<4	5 (20%)	30 (10%)
4-<12	8 (32%)	147 (52%)
12-<18	7 (28%)	96 (34%)
処方件数 (外来/入院)	0/317	997/2814
血中濃度件数 (4歳未満)	79 (35)	541 (165)

1) Ishikawa N, et al. Epilepsy Behav. 2022
2) Ochiai S, et al, NO TO HATTATSU, 2023
3) Suzuki T, et al. Epilepsy Behav. 2021

日常診療情報を活用した新たな情報創出(3)

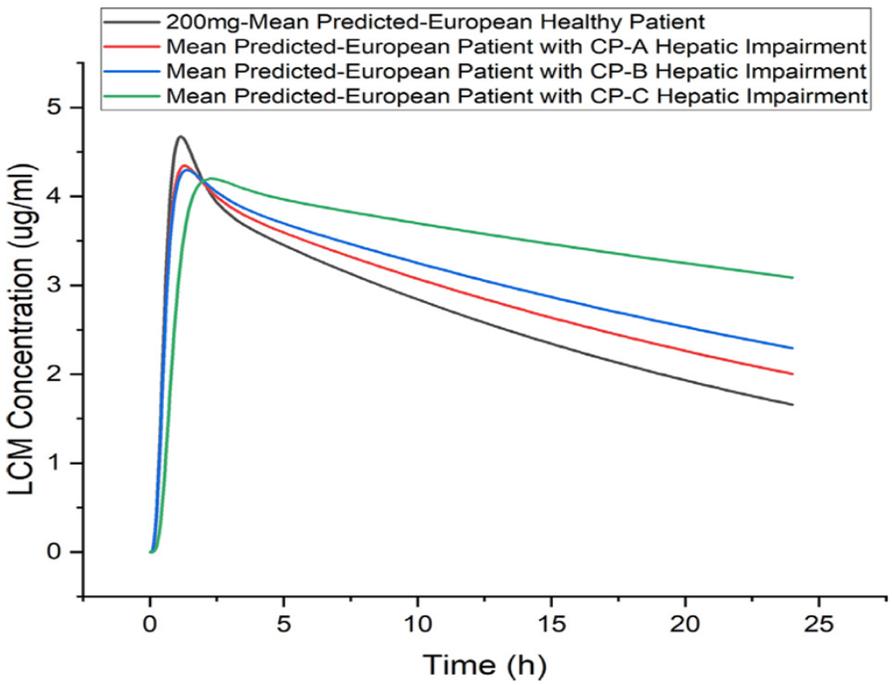
4歳未満の小児てんかんに対するラコサミド RWD (EMR)

肝機能低下症例および異なる年齢への外挿: PBPKモデル

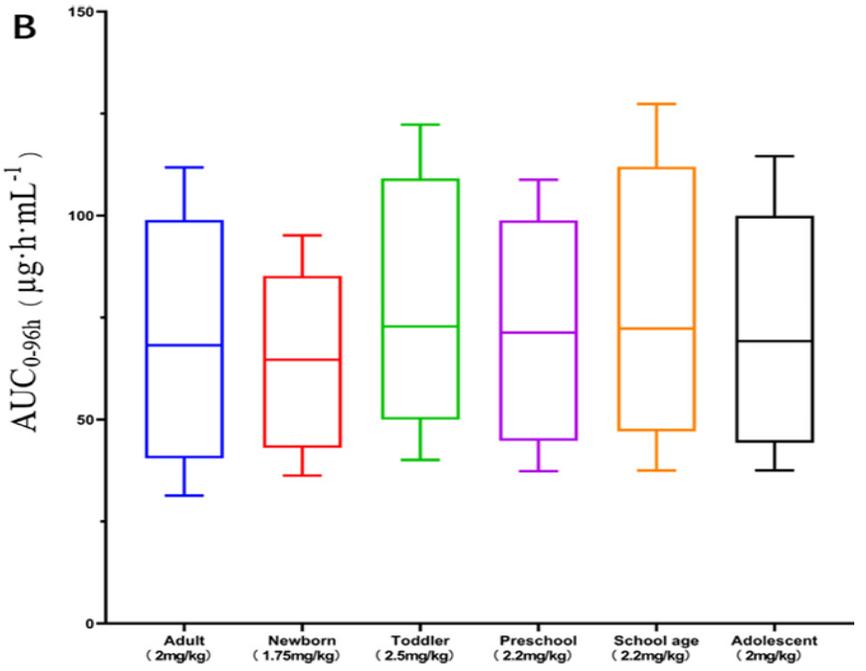


※日常診療情報でモデル妥当性の検証

<肝機能別血中濃度推移>



<年齢別AUCの比較>



RWD, real-world data; EMR, electric medical records

Zhu X, et al. Clin Ther. 2024.

日常診療情報の活用可能性（私見）

<情報媒体への掲載を想定した活用について>

- どの情報から、何の、どんな情報を、どこに追加するか？ に依存する（下記は一例）

データの拠出（質・量）	何の	どんな情報	どこに追加するか
診療情報のみ 臨床研究データ 先進医療試験データ 臨床試験データ	疾患の異なる小児 体格の異なる小児 発達の異なる小児 臓器機能の異なる小児	薬物動態 併用薬の影響 安全性 用法用量	添付文書へのPK情報の付加 IFへの参考情報として 疾患治療ガイドライン (添付文書等に参照先を付記)

- 薬剤の使用経験（長期収載品、off-patent）
- RWD、RWEは多数存在する：一定の整理が必要
- 安全性：限界の認知／周知と、注意喚起の必要性

<その他の活用について>

- 試験デザイン等への活用、企業の行う調査の情報補完

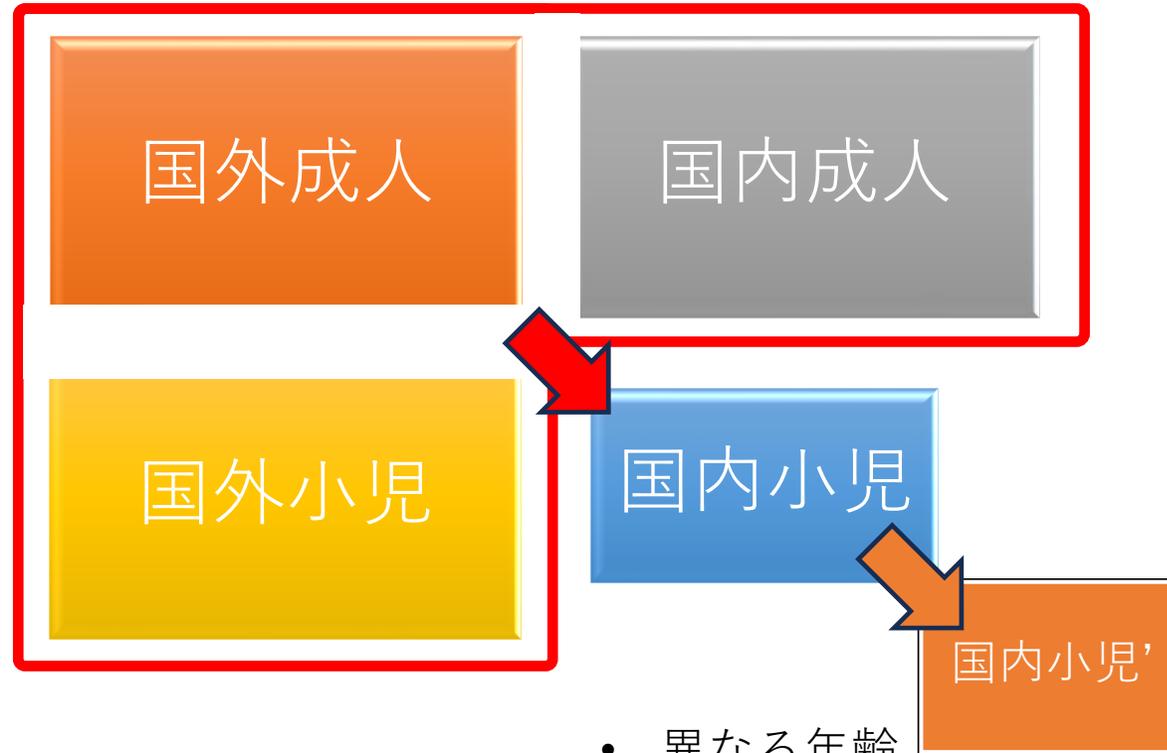
FDA（2013～2024年）小児添付文書改訂：697件

- 成人からの外挿：24件
- 市販後調査でのM&S：5件
- 臨床情報のみの改訂：5件

ほとんどが臨床試験実施／一部を診療情報で補完

<https://www.fda.gov/science-research/pediatrics/pediatric-labeling-changes>
(2024/3/23 確認)

日常診療情報からの情報創出：まとめ（1）



- 異なる年齢
- 異なる体格
- 異なる適応症
- 異なる患者背景
(肥満、急性期など)
- 異なる剤形・併用薬下

日常診療情報からの情報創出：まとめ（2）

臨床現場（MIPD）

- ・用法・用量設定
- ・発達／病態／併用薬の影響

→特殊集団における最適化

→承認情報等への反映による
均質な医療の提供

アカデミア(MIPDとMIDD)

臨床薬理的探究
M&Sにかかる技術開発
個別化医療に向けた情報発信

医薬品開発(MIDD)

- ・試験デザイン
- ・自然歴との比較
- ・曝露反応解析
- ・病態モデル解析
モデルに基づくメタ解析

臨床情報を活用した
協業による効率的な情報創出
医薬品情報への反映

→臨床現場に有用な情報の創出
企業が行うM&Sの妥当性検証

